

Étude quantitative de la réduction parasitaire stomacale chez les vecteurs de filarioses

Jacques PROD'HON*

Gaston PICHON*

François RIVIÈRE*

collaboration statistique : Jean DEJARDIN**, Michel GÉRY**

Frédéric DOUË***, Christiane FAUGÈRE**** et Marie-Paule VERNEUIL****

Résumé

Les auteurs étudient quantitativement la traversée de l'estomac du vecteur par les microfilaries en fonction du nombre de parasites ingérés, en utilisant la filaire *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* chez deux espèces de moustiques dont la capacité vectrice diffère considérablement à Tahiti, *Aedes polynesiensis* et *Culex pipiens fatigans*.

En coordonnées logarithmiques, la régression linéaire du nombre moyen \bar{y} de microfilaries passées au nombre x de microfilaries ingérées permet de conclure qu'il y a, dans les deux cas, sous-proportionnalité (limitation).

D'autre part, la variance des nombres de microfilaries passées peut être décrite par une fonction ax^b ($b > 1$) du nombre de microfilaries ingérées.

Si on suppose que la probabilité de réussite de chaque microfilaire ingérée supplémentaire est affectée d'une manière constante, il en résultera entre \bar{y} et x une régression exponentielle asymptotique :

$$\bar{y} = H (1 - r^x)$$

où H est le nombre moyen maximal de larves passées, et r est un coefficient constant inférieur à 1, qui modifie les probabilités de réussite consécutives.

L'ajustement par la méthode des moindres carrés avec pondération par la variance des y indique un ajustement satisfaisant des données observées à ce modèle.

La fiabilité de ce modèle paraît renforcée par le fait que sa combinaison avec la loi géométrique de répartition des microfilaries ingérées par les vecteurs (Pichon, Prod'hon et Rivière, 1975 b), permet de retrouver la relation homographique qui avait été proposée empiriquement par Pichon (1974 a, b).

Mots-clés : Culicidae – Filariose de Bancroft – Transmission – Analyse mathématique.

Summary

A QUANTITATIVE STUDY OF THE PARASITOLOGICAL REDUCTION IN THE GUT OF FILARIASIS VECTORS

Using the filaria *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* through two Tahitian strains of mosquitos, namely *Aedes polynesiensis* and *Culex pipiens fatigans*, a quantitative study is made on the permeability of the vectorial gut for different numbers of ingested microfilariae.

* Chercheurs de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (ORSTOM), Unité d'Entomologie médicale, Institut de Recherches Médicales « Louis Malardé », (IRMLM), B.P. n° 30, Papeete, Tahiti, Polynésie Française.

** Biométriciens de l'ORSTOM, SSC, 70-74 route d'Aulnay, 93140 Bondy.

*** Professeur agrégé de Mathématiques, Collège Pomaré IV, Papeete, Tahiti.

**** Programmistes de l'ORSTOM, SSC, 70-74 route d'Aulnay, 93140 Bondy. C. Faugère est décédée en 1979.

In logarithmic coordinates, the linear regression of the mean number \bar{y} of passed microfilariae, on the number x of ingested microfilariae enables to conclude that there is, in both cases, under-proportionality (« limitation »).

If the success likelihood of each consecutive microfilaria is supposed to be affected by a constant factor r (< 1), \bar{y} will follow an asymptotic exponential regression :

$$\bar{y} = H (1 - r^x)$$

where H is the maximal mean number of passed larvae.

Least squares method of adjustment, with ponderation by the variance of y , shows a good fit to the proposed model.

Combined with the Geometric Law followed by the vectors ingesting different numbers of microfilariae on the same host (Pichon, Prod'hon et Rivière, 1975 b), this theoretic model allows to obtain the homographic formula which had been independently proposed in 1974 by Pichon, on a purely empirical ground.

Key words : Culicidae – Bancroftian filariasis – Transmission – Mathematical analysis.

1. INTRODUCTION

Les travaux de Lewis (1953) et de Duke et Lewis (1964) ont mis en évidence l'important rôle de la membrane péritrophique des simulies, qui limite d'une manière considérable le nombre de microfilaries d'*O. volvulus* parvenant à s'implanter chez leur vecteur. Brengues (1975) observant que, dans les conditions naturelles, les larves infectantes de *Wuchereria bancrofti* contenues dans un même moustique sont généralement très peu nombreuses, Brengues et Bain (1972) ont cherché s'il n'existait pas chez leur vecteur principal, *Anopheles gambiae*, un mécanisme analogue à celui des simulies.

Une étude systématique de la proportion de microfilaries parvenant à franchir la paroi stomacale, chez différents couples parasite-vecteur permit de découvrir que cette proportion n'était pas constante pour un couple donné ce qui, d'après divers travaux (Kartman, 1953 ; Laurence et Pester, 1961 ; Wharton, 1957 b), était plus ou moins explicitement admis jusque-là, mais qu'elle pouvait varier en fonction du nombre de microfilaries ingérées : le plus souvent, ce rendement diminue avec le nombre de parasites absorbés (limitation) ; *Anopheles gambiae* est, à ce jour, le seul vecteur étudié qui donne lieu au phénomène inverse (facilitation).

Ce résultat peut avoir des répercussions importantes, à la fois sur un plan théorique (Bain, 1971 ; Pichon, 1974 a) (relations hôte/parasite) et pratique (Brengues, 1975 ; Pichon *et al.*, 1975 a) (épidémiologie, perspectives de lutte et stratégie à adopter). Une telle étude devrait donc être effectuée pour divers couples-vecteurs/parasites, principalement ceux qui ont une importance médicale ou économique.

2. DISCUSSION PRÉLIMINAIRE

Pichon (1974 a, b) observe qu'on peut relier le nombre moyen Y de larves infectantes présentes dans une population de moustiques au nombre moyen X de microfilaries ingérées par une relation simple :

$$Y = \frac{JHX}{JX + H}$$

La courbe représentative de cette équation est une hyperbole, dont la pente à l'origine (c'est-à-dire la probabilité de réussite des microfilaries quand leur nombre moyen tend vers zéro) est J , et qui s'approche asymptotiquement d'une valeur H , qui représente le nombre moyen maximal de parasites qu'un vecteur puisse héberger. Cette relation semble générale. Ses deux paramètres sont biologiquement intelligibles, faciles à estimer (Pichon *et al.*, 1974), et ils permettent de décrire l'adaptation parasite-vecteur, qui sera d'autant meilleure qu'ils seront plus élevés. En outre, cette relation paraît s'appliquer également aux phénomènes de traversée stomacale découverts par Brengues et Bain (1972), y compris la facilitation (il faut alors supposer que H est négatif).

Cependant cette formule présente l'inconvénient d'être purement descriptive, car il paraît difficile *a priori* d'interpréter d'une manière simple un phénomène représenté par une hyperbole.

Mougey et Bain (1976) présentent une approche statistique élaborée (modèles stochastiques). Le premier modèle (A) suppose exacte la proposition de Pichon (1974 b) : « Tout se passe comme si l'estomac du vecteur n'avait qu'un nombre limité de points de passage pour les microfilaries. » Les autres modèles

(B) supposent une inactivation des microfilaries, soit par renforcement de mécanismes physiologiques du vecteur, soit par inhibition mutuelle des microfilaries. Les modèles qui représentent l'hypothèse B sont purement descriptifs : ceux-ci font appel à des équations arbitraires dont les paramètres n'ont aucune signification biologique.

En outre, l'article cité ne précise pas comment l'ajustement a été réalisé (ce qui n'est pas, nous le verrons plus loin, un problème évident), ni sur quel critère les auteurs se basent pour juger que telle hypothèse doit être adoptée ou rejetée.

Notons aussi une erreur, déjà commise par Pichon (1974 a) : il s'agit de la confusion entre la loi individuelle, qui donne en fonction d'un nombre entier x de microfilaries ingérées par un moustique le nombre moyen \bar{y} de larves passées, et la loi des moyennes, qui relie le nombre moyen \bar{Y} de larves passées au nombre moyen \bar{X} de microfilaries absorbées par une population de moustiques. Ces deux lois ne peuvent être les mêmes que si la relation entre x et \bar{y} est linéaire, ce qui n'est évidemment pas le cas ici. Par exemple, si trois éléments suivent exactement la loi $\bar{y}(x) = x^2$, les trois premiers termes seront $\bar{y}(0) = 0$, $\bar{y}(1) = 1$, $\bar{y}(2) = 4$, la moyenne des \bar{y} sera $\bar{Y} = (0 + 1 + 4)/3 = 1,67$, qui est différente de $\bar{X}^2 = \{(0 + 1 + 2)/3\}^2 = 1$. D'une manière générale, une loi non linéaire ne peut s'appliquer à des valeurs individuelles et à leur moyenne. La loi des moyennes est importante du point de vue épidémiologique, puisqu'elle peut donner le nombre moyen de larves infectantes produites par les moustiques piquant un filarien, mais elle repose sur la connaissance de la loi individuelle et de la distribution de fréquences des moustiques qui ont absorbé 0, 1, 2, ..., x microfilaries.

3. PLAN DE TRAVAIL

Notre expérimentation consiste à étudier d'une manière approfondie les relations quantitatives d'un même parasite vis-à-vis de deux espèces de vecteurs, présentant à son égard un niveau de réceptivité aussi différent que possible.

Le plan adopté comporte les étapes consécutives suivantes :

— rechercher si la distribution des microfilaries ingérées par les deux espèces de vecteurs paraît différer fondamentalement, et éventuellement tenter de la représenter par une loi statistique ;

— vérifier que le matériel choisi répond bien au

problème posé, c'est-à-dire essayer de mettre en évidence un phénomène de traversée stomacale non proportionnelle ;

— essayer de traduire cet ensemble de phénomènes (y compris la facilitation) par une formulation mathématique aussi logique, simple et générale que possible, définie avec précision et dont les paramètres aient une signification biologique aisément interprétable ;

— confronter ce modèle aux observations expérimentales, à l'aide d'une méthode rationnelle d'ajustement ;

— chercher à vérifier s'il ne débouche pas sur une incohérence, en particulier au niveau du modèle hyperbolique empirique proposé pour les moyennes.

4. MATÉRIEL ET MÉTHODES

4.1. Parasite

Il s'agit de la variété polynésienne de la filaire sub-périodique *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*. Quatre volontaires montrant différents niveaux de microfilarémie sont utilisés : R. (densité faible : 3 microfilaries/20 mm³), E. (densité moyenne : 70 microfilaries/20 mm³), M. (densité élevée : 175 microfilaries/20 mm³) et K. (densité très élevée : 320 microfilaries/20 mm³). Les moustiques, mis dans des cages sont gorgés pendant une heure sur le bras d'un des sujets. Une série de prélèvements, effectués immédiatement avant et après le repas de sang, permet de confirmer que leur densité microfilarienne n'a pas varié d'une manière appréciable pendant ce laps de temps. Les moustiques n'ayant apparemment pas prélevé de sang sont aussitôt éliminés des cages.

4.2. Vecteurs

La première espèce utilisée est *Aedes polynesiensis*, vecteur principal de la filariose en Polynésie. Il s'agit d'un moustique très bien adapté à cette variété de parasite (Rosen, 1955), puisque son niveau moyen maximal de tolérance s'élève à $H = 20$ larves infectantes par moustique (Pichon, 1974 a).

La seconde espèce est *Culex pipiens fatigans*, qui est vecteur de filariose dans de nombreuses régions, mais qui montre une très faible réceptivité vis-à-vis de la variété polynésienne (Rosen, 1955). On estime son niveau moyen maximal de tolérance à $H = 0,3$ larves infectantes par moustique (Pichon, 1974 a).

4.3. Dissections

La méthode de dissection est identique à celle de Brengues et Bain (1972). Des lots de moustiques sont anesthésiés par le froid. Après élimination de la tête, des pattes et ailes, chaque moustique est placé sur une lame, dans une goutte d'eau physiologique. Sous une loupe binoculaire, le tube digestif est immédiatement prélevé et déposé dans une autre goutte d'eau physiologique. On dilacère finement le contenu des deux gouttes, avant de déposer sur chacune d'entre elles une lamelle. Chaque préparation est immédiatement examinée au microscope, pour effectuer le dénombrement des microfilaires.

La nécessité d'effectifs statistiquement représentatifs, compte tenu de l'importante variabilité des phénomènes étudiés, nous a obligé à congeler (-20°C) divers lots de moustiques pour les disséquer ultérieurement. Une analyse statistique a montré qu'à la longue, ce procédé pouvait s'accompagner d'une lyse des microfilaires présentes dans l'estomac, tandis que les larves présentes dans les muscles thoraciques étaient bien conservées. Les lots conservés depuis plus de quatre jours, qui montraient certaines déficiences (rupture spontanée de l'estomac, etc.) ou une baisse significative du nombre de microfilaires présentes ont été éliminés des calculs.

Une étude chronologique préliminaire montre que la traversée de l'épithélium stomacal par les microfilaires de *W. bancrofti* se déroule beaucoup moins rapidement que celle de *Brugia pateri* chez *Mansonia uniformis*, où pratiquement tous les parasites ont évacué l'estomac deux heures après le repas de sang (Laurence et Pester, 1961). Chez *C. p. fatigans*, la proportion de microfilaires passées augmente à peu près linéairement jusqu'à la 12^e heure, où elle atteint 50 % environ. Au-delà de 18 heures, elle ne paraît plus augmenter d'une manière appréciable. Ces moustiques ont donc été sacrifiés entre 18 et 21 heures.

La traversée stomacale est encore plus lente chez *A. polynesiensis*, puisque la proportion de microfilaires passées ne se stabilise que vers 36 heures. Les dénombrements définitifs sont donc effectués sur des moustiques gorgés depuis 42 à 48 heures. Toutefois, afin de vérifier que certaines microfilaires n'ont pas été digérées ou éliminées au cours de ce laps de temps, de nombreuses dissections de lots nourris depuis 18 ou 24 heures ont également eu lieu.

Tous les moustiques trouvés morts ont aussi été disséqués. Le dénombrement de leurs parasites montre qu'une mortalité différentielle due au parasitisme ne paraît pas jouer un rôle appréciable pendant cette période, et qu'elle ne risque donc pas de fausser les résultats.

Au total, plus de 3 000 moustiques ont été disséqués, ce qui représente environ 250 heures de dissection et 500 heures de lecture au microscope.

5. MISE EN ÉVIDENCE D'UNE TRAVERSÉE STOMACALE NON PROPORTIONNELLE

Il existe une telle variation dans le nombre y de larves passées correspondant à un même nombre x de microfilaires ingérées que la distinction entre proportionnalité ou non-proportionnalité n'est pas immédiate. Le moyen le plus commode paraît être de porter sur papier à échelles logarithmiques (ce qui réduit les écarts) les points ayant pour abscisse le nombre x de microfilaires ingérées et le nombre moyen \bar{y} de larves passées, et de tracer leur droite de régression. S'il y a proportionnalité, la pente de celle-ci doit être égale à un : elle sera donc parallèle à la première bissectrice. Une pente inférieure ou supérieure à un révélera un phénomène de limitation ou de facilitation.

L'examen du graphique (fig. 1) suffit à déceler la limitation chez *Aedes polynesiensis*. Le calcul des paramètres de la droite de régression $\log \bar{y} = a + b \log x$ donne effectivement :

$$a = 0,031 \quad b = 0,659$$

avec pour écarts-types :

$$s_a = 0,039 \quad \text{et} \quad s_b = 0,026$$

Il y a donc bien limitation chez *Aedes polynesiensis*.

Celle-ci est moins facile à déceler chez *C. p. fatigans* (fig. 2) : les points représentatifs paraissent à peu près alignés sur une direction parallèle à la première bissectrice. L'ajustement linéaire donne :

$$a = 0,169 \quad b = 0,0921$$

avec :

$$s_a = 0,005 \quad s_b = 0,005$$

Bien que proche de un, la pente \bar{b} lui est significativement inférieure. On aurait pu envisager de considérer que la fonction puissance :

$$\bar{y} = 10^a \cdot x^b$$

constitue le modèle de la loi de passage. On observe en effet un bon ajustement ($R^2 = 0,977$) pour les *Culex*. Il est par contre médiocre ($R^2 = 0,695$) chez

RÉDUCTION PARASITAIRE STOMACALE CHEZ LES VECTEURS DE FILARIOSES

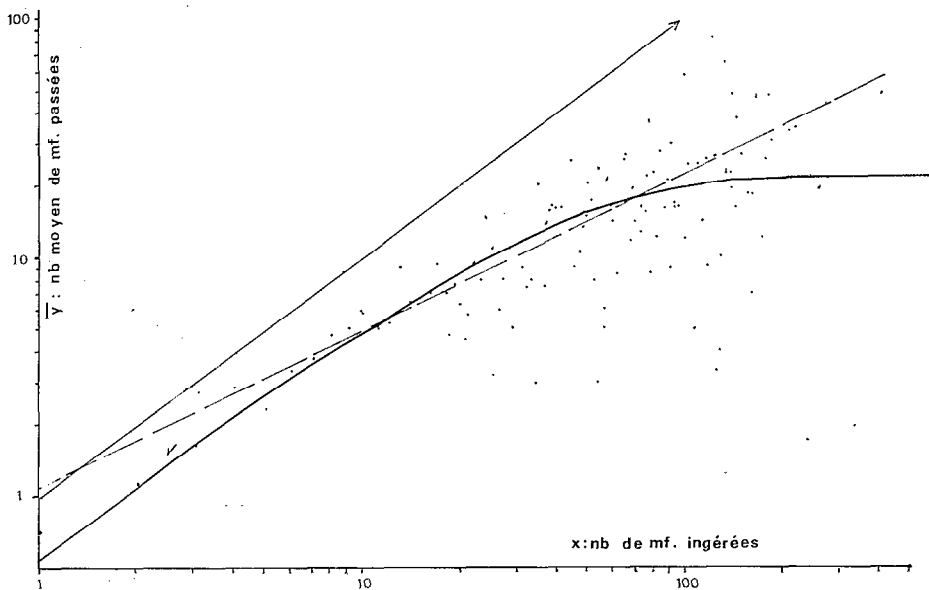


FIG. 1. — *A. polynesiensis-W. bancrofti* (42-48 h) : représentation en coordonnées logarithmiques du nombre moyen de larves en fonction du nombre de microfilières ingérées. La droite fléchée représente l'hypothèse d'égalité, et la direction attendue s'il y a proportionnalité. La droite interrompue est la droite de régression ajustée. La courbe est représentative de la fonction $\bar{y} = H(1 - r^2)$.

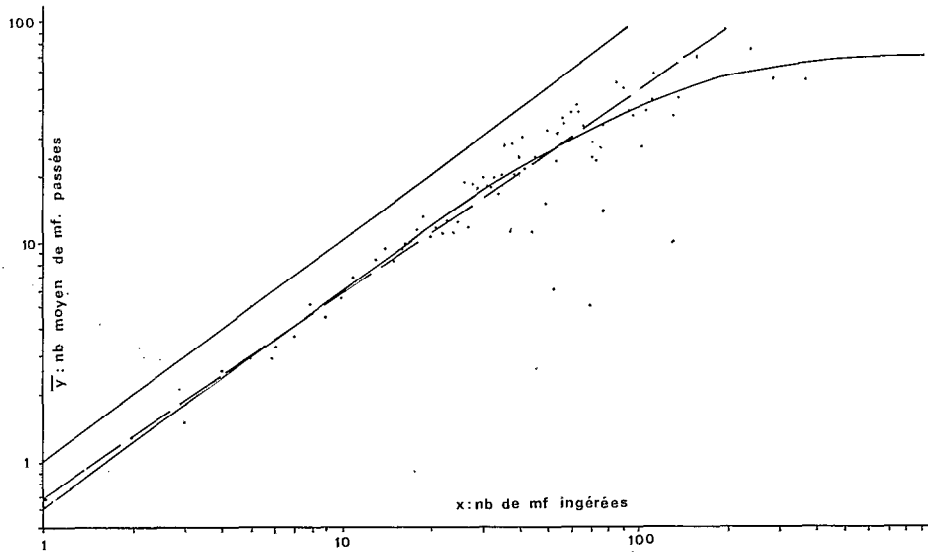


FIG. 2. — *C. p. fatigans-W. bancrofti* (18-21 h) : représentation du nombre moyen de larves passées en fonction du nombre de microfilières (échelles logarithmiques).

les *Aedes* ; ceci ne paraît pas dû à l'importante dispersion des points autour de la droite, qui est du même ordre chez les *Culex*, mais au fait que les points extrêmes ont tendance à être placés en dessous de la droite ajustée, indiquant une courbure.

Il ne paraît pas utile de formuler de nouvelles hypothèses, qui rendraient compte d'une fonction puissance chez les *Culex*, mais pas chez les *Aedes*. Il semble préférable de considérer la fonction puissance comme un modèle empirique, qui permet d'avoir une première idée de l'allure du phénomène. Cette représentation est aussi très utile pour vérifier que la probabilité de réussite des microfilaries, pour un même nombre ingéré ne diffère pas sensiblement d'un sujet à l'autre.

6. MODÈLE PROPOSÉ

Chez un couple filaire-vecteur donné, considérons la « perméabilité élémentaire » J de l'estomac du vecteur, c'est-à-dire la probabilité de réussite d'une microfilaire isolée, si :

$$P(1) = J \quad 0 < J < 1$$

Si cette perméabilité (ou probabilité) est la même pour chaque microfilaire supplémentaire ingérée, on aura :

$$P(x) = P(x-1) = \dots = P(2) = P(1) = J$$

Le nombre total y_x de microfilaries passées, pour un même nombre x de microfilaries ingérées, pourra varier d'un moustique à l'autre, car si chaque microfilaire supplémentaire a la même probabilité de réussite, elle ne peut donner que zéro ou une larve passée. Cependant, si on considère un grand nombre de moustiques ingérant une seule microfilaire, on aura pour moyenne ou espérance de y_1 :

$$\bar{y}_1 = P(1) = J$$

De même, si on prend une population de moustiques ingérant deux microfilaries le nombre moyen \bar{y}_2 attendu de larves passées sera :

$$\bar{y}_2 = P(1) + P(2) = 2J$$

et d'une manière générale :

$$\bar{y}_x = P(1) + P(2) + \dots + P(x) = Jx$$

C'est l'équation qui représente une traversée proportionnelle (fig. 3 A). Lorsqu'on observe un phénomène de limitation, la perméabilité élémentaire

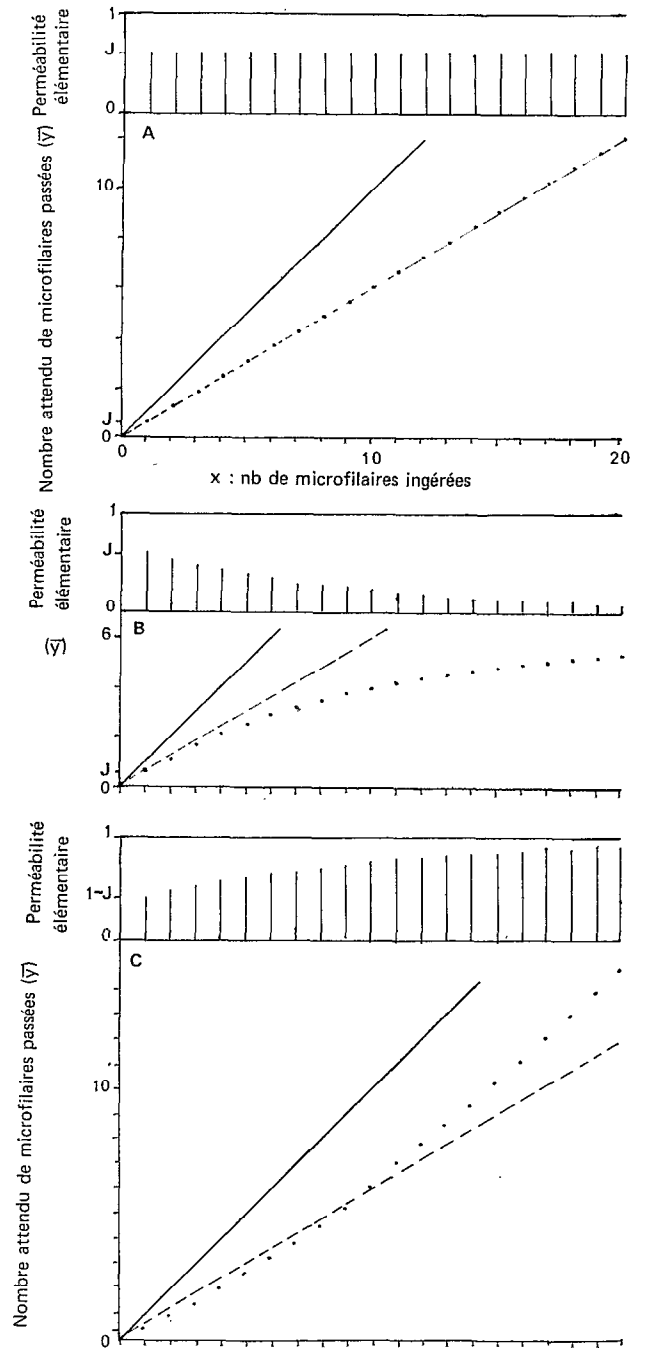


FIG. 3. — Évolution théorique du nombre moyen \bar{y} de larves passées en fonction du nombre x de microfilaries ingérées si : A) la « perméabilité élémentaire » (P. E.) est constante (proportionnalité) ; B) la P. E. suit une exponentielle négative de x (limitation) ; C) la probabilité d'échec $(1 - P. E.)$ suit une exponentielle négative de x .

ne peut plus être considérée comme constante, puisqu'elle décroît avec x . Dans ce cas, l'hypothèse la plus simple consiste à envisager que celle-ci est affectée d'une manière constante pour les microfilaries consécutives. Alors qu'on avait, dans le cas de la proportionnalité :

$$\frac{P(x)}{P(x-1)} = \frac{P(x-1)}{P(x-2)} \dots = \frac{P(3)}{P(2)} = \frac{P(2)}{P(1)} = 1$$

On supposera que l'on a, lorsqu'il y a limitation :

$$\frac{P(x)}{P(x-1)} = \dots = \frac{P(3)}{P(2)} = \frac{P(2)}{P(1)} = r$$

où r est plus petit que un.

On aura :

$$\begin{aligned} P(1) &= J \\ P(2) &= P(1) r = Jr \\ P(3) &= P(2) r = Jr^2 \\ &\dots \\ P(x) &= P(x-1) r = Jr^{x-1} \end{aligned}$$

Les termes consécutifs forment une progression géométrique, ou exponentielle (fig. 38). C'est une relation très fréquente, qui s'applique par exemple à l'augmentation du capital déposé dans une banque ($r > 1$), à l'émission de particules par un corps radioactif, à la décharge d'un condensateur, à la proportion de moustiques s'envolant des parois d'une cage ou ingérant différents nombres de microfilaries ($r < 1$).

Comme dans le cas de la proportionnalité, on obtient le nombre moyen de microfilaries passées \bar{y}_x en faisant la somme des perméabilités élémentaires :

$$\begin{aligned} \bar{y}_x &= P(1) + P(2) + \dots + P(x) \\ \bar{y}_x &= J + Jr + \dots + Jr^{x-1} \end{aligned}$$

d'où, en utilisant l'expression qui donne la somme d'une suite géométrique :

$$\bar{y}_x = \frac{J}{1-r} (1-r^x)$$

lorsque x augmente indéfiniment, r^x tend vers zéro et \bar{y}_x tend vers une limite :

$$H = \frac{J}{1-r}$$

qui est d'autant plus élevée que r est proche de 1, c'est-à-dire de la proportionnalité.

Cette expression, parfois appelée régression exponentielle asymptotique ou loi de Gause (Gause, 1934), a été souvent employée, en particulier par Holling (1966) pour l'étude des relations proie-prédateur,

par Pacheco *et al.* (1972) pour le couple *Ornithodoros tartakowskyi-Dipetalonema viteae*. Elle a été proposée comme théorique par Pichon, Perrault et Laigret (1974), le second auteur ayant noté l'analogie avec les systèmes de compartiments (Perrault *et al.*, 1967).

Mougey et Bain (1976) ont obtenu une équation identique à partir d'hypothèses différentes. Nous voyons donc qu'il n'y a pas lieu d'accorder à cette expression la conotation très restrictive de « modèle des sites », puisqu'elle peut être engendrée à partir d'autres hypothèses, bien plus générales. Il ne nous paraît pas invraisemblable que des mécanismes aussi différents que la coagulation du sang dans l'estomac (Kartman, 1953), la faible perméabilité de la membrane péritrophique (Duke et Lewis, 1964 ; Lewis, 1953), la lyse fluide (Bain et Chabaud, 1975) l'épaississement de l'épithélium stomacal ou la présence de sites, puissent, lorsqu'ils produisent un phénomène de limitation, être traduite par la même loi mathématique.

Il paraît même possible de donner à celle-ci une autre dimension, en la faisant s'appliquer à d'autres niveaux que la traversée de la paroi stomacale, puisque la perméabilité élémentaire correspond à une probabilité de réussite.

Enfin, le modèle de la perméabilité élémentaire exponentielle permet également de rendre compte du phénomène de facilitation, qui est considéré comme symétrique de la limitation. Dans ce cas, on suppose que c'est la probabilité qu'une microfilarie ne passe pas qui suit une progression géométrique du nombre de microfilaries ingérées (fig. 3 c). La figure 4 repré-

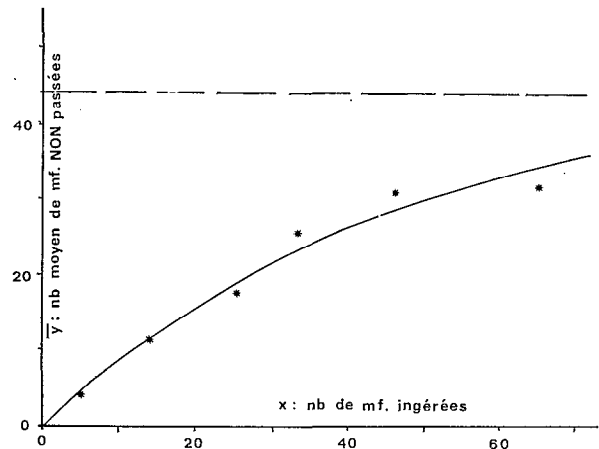


FIG. 4. — *A. gambiae A.-W. bancrofti* : évolution du nombre de larves restées dans l'estomac en fonction du nombre de microfilaries ingérées. Ajustement graphique à la courbe $\bar{y} = H(1 - r^x)$ (données Brengues et Bain).

sente, d'après les données de Brengues et Bain (Brengues, 1975), la relation entre le nombre de microfilières qui n'ont pu traverser la paroi stomacale et le nombre de microfilières ingérées, et la compare à une régression exponentielle asymptotique ayant pour paramètres :

$$J = 0,975 \quad \text{et} \quad H = 45 \quad (\text{d'où } c = 0,9783)$$

La régression exponentielle asymptotique semble donc illustrer la constatation de Ziman (1965), au cours de son importante réflexion sur les rapports entre la théorie et l'expérimentation : « Il existe dans certaines formules mathématiques une extraordinaire richesse cachée — richesse qui surpasse souvent notre pouvoir d'analyse et de prédiction. »

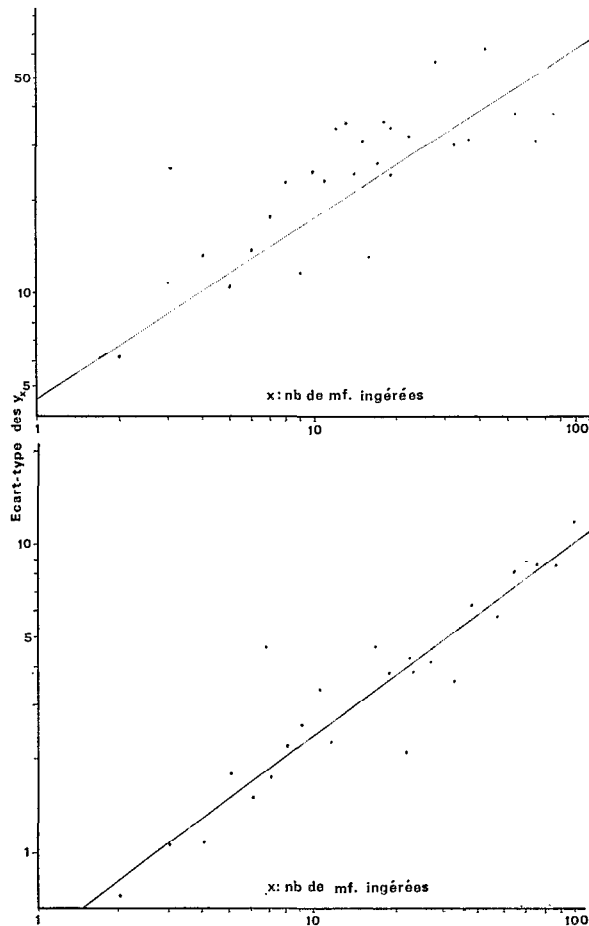


FIG. 5. — *A. polynesiensis*-*W. bancrofti* : représentation de l'écart-type du nombre de larves passées à 18 h (A) en haut et à 42-48 h (B) en bas, en fonction du nombre de microfilières ingérées (échelles logarithmiques).

7. AJUSTEMENT

7.1. Réalisation de l'ajustement

Il s'agit d'un sujet primordial, car une méthode incorrecte d'ajustement risque de faire rejeter un modèle juste.

On utilise généralement la méthode des moindres carrés. Si on appelle y_x les données observées des points et f_x les ordonnées d'une courbe théorique correspondant à x microfilières ingérées, on cherche à déterminer les paramètres de cette courbe par la condition que la somme des carrés des écarts $e_x = (y_x - f_x)$ soit minimale.

Cette méthode se justifie théoriquement dans la mesure où les écarts e_x sont des variables aléatoires de même écart-type σ , quel que soit x . Dans ce cas, la fonction $f(x)$ qui satisfait à la condition des moindres carrés est celle qui présente le maximum de vraisemblance compatible avec le type de fonction choisi pour $f(x)$, et avec le système d'observations dont on dispose.

Par contre, si les écarts e_x ont des dispersions différentes suivant la valeur de x , caractérisées par des écarts-types σ_x différents, on démontre qu'il faut minimiser la somme des e_x^2/σ_x^2 , ce qui revient à attribuer un poids différent aux divers écarts e_x .

Lorsqu'on représente les écarts-types observés pour différentes valeurs ou classes de x (fig. 5, 6 et 7),

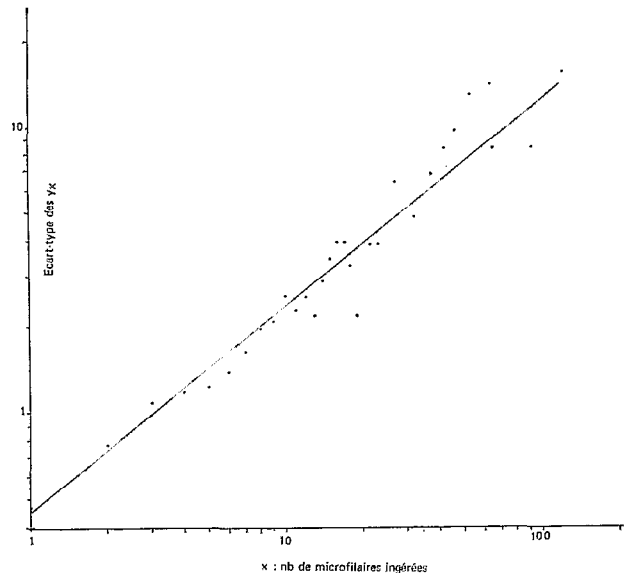


FIG. 6. — *C. p. fatigans*-*W. bancrofti* : représentation de l'écart-type du nombre de larves passées à 18-21 h en fonction du nombre de microfilières ingérées (échelles logarithmiques).

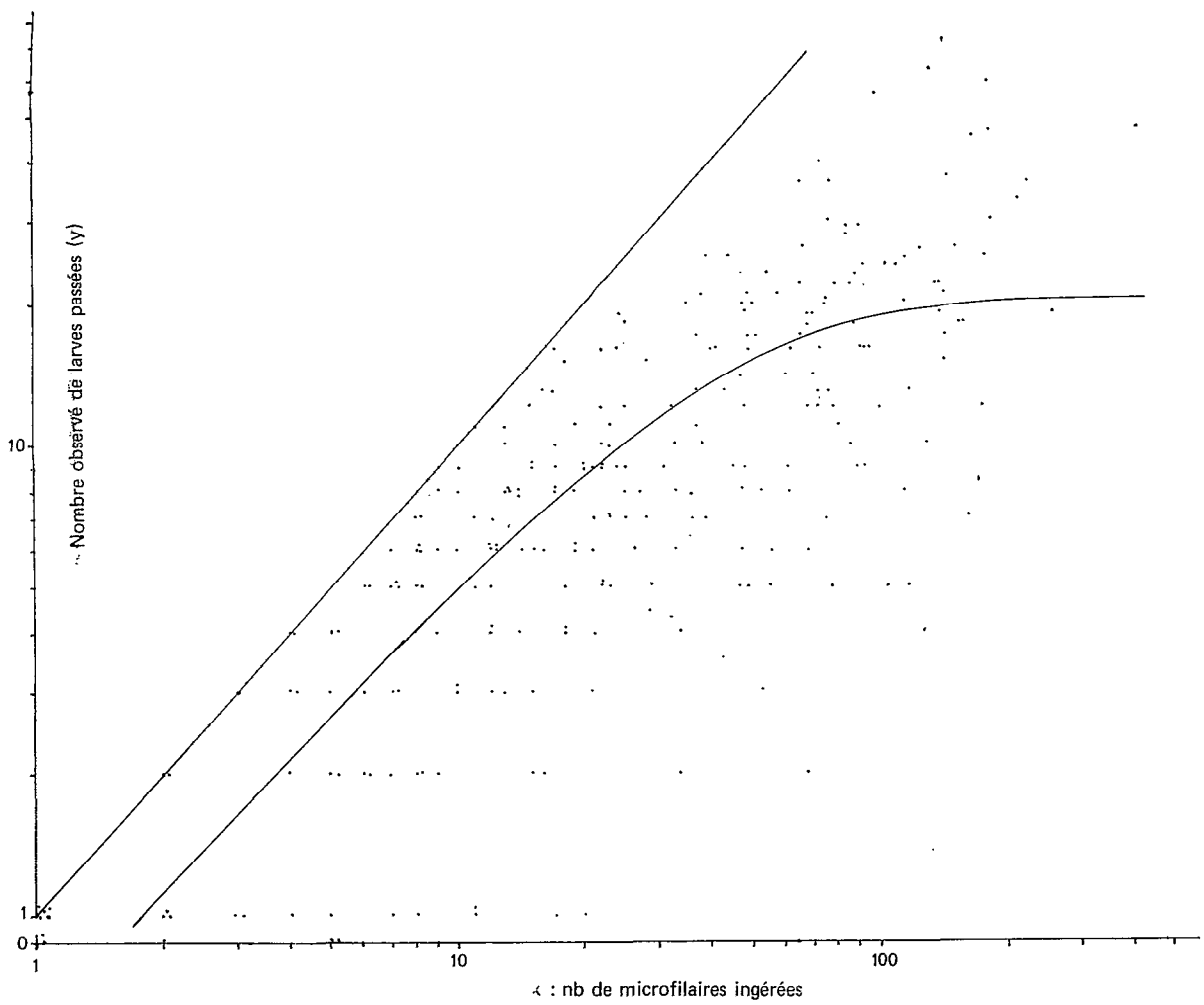


FIG. 7. — *A. polynesiensis-W. bancrofti* (42-48 h) : représentation du nombre de larves passées dans l'hémocèle de chaque moustique en fonction du nombre de larves ingérées (échelles logarithmiques).

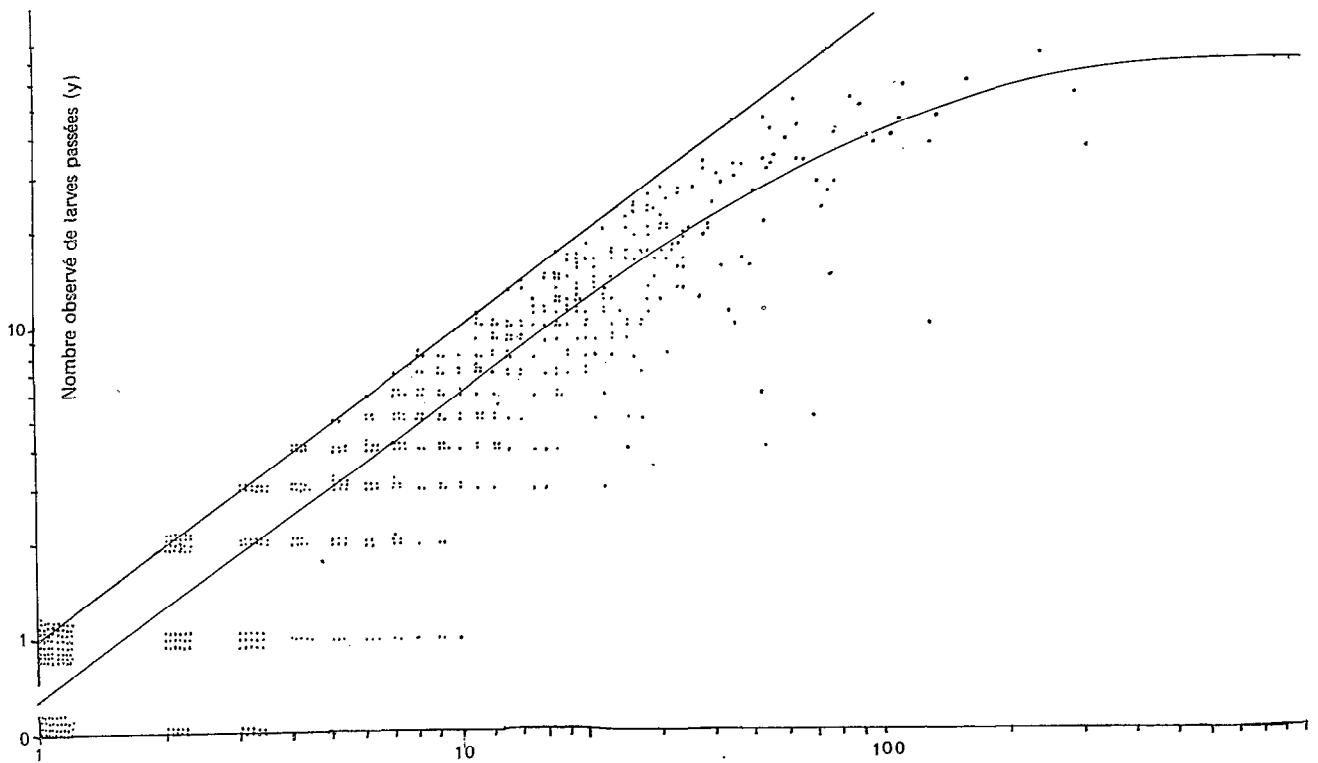


FIG. 8. — *C. p. fatigans-W. bancrofti* (18-21 h) : représentation du nombre de larves passées dans l'hémocèle de chaque moustique en fonction du nombre de microfilaries ingérées (échelles logarithmiques).

on constate que ceux-ci ne peuvent être considérés comme constants. L'ajustement linéaire (en logarithmes) s'avère satisfaisant dans les trois cas : *Aedes* 18-24 h ($R^2 = 0,92$), *Aedes* 42-48 h ($R^2 = 0,95$) et *Culex* 18-21 h ($R^2 = 0,97$). On peut donc représenter la variance des y_x par une fonction puissante du nombre de microfilaires ingérées :

$$\begin{aligned} \textit{Aedes} \text{ 18-24 h } & s_y^2 = 0,201 x^{1,440} \\ \textit{Aedes} \text{ 42-48 h } & s_y^2 = 0,200 x^{1,176} \\ \textit{Culex} \text{ 18-21 h } & s_y^2 = 0,284 x^{1,325} \end{aligned}$$

Le « poids » des points, qui correspond à l'inverse de leur variance, diminue donc très vite. Par rapport aux points correspondant à une microfilarie ingérée, ceux qui correspondent à 100 microfilaires ingérées ont respectivement un poids environ 760 fois, 225 fois et 450 fois plus faible ! On mesure mieux combien une méthode d'ajustement non pondérée attribue de l'importance aux points correspondants à des valeurs élevées de x et qui n'ont en fait aucune signification, et peut conduire à l'adoption de courbes sinueuses analogues à celle que Mougey et Bain (1976) proposent pour *Skrjabinofilaria skrjabini*/*A. aegypti*.

L'ajustement pondéré a été réalisé par itérations successives grâce à un ordinateur. Le programme BMDO7R-Nonlinear least squares — mis au point par l'Université de Californie, Los Angeles (Health Sciences computing facility) — a été adapté à nos données par le Centre de calcul de l'O.R.S.T.O.M. à Bondy.

7.2. Résultats des ajustements

Les figures 6 et 7 illustrent les données obtenues pour *C. p. fatigans* (18-21 h) et *A. polynesiensis* (42-48 h) ainsi que la courbe ajustée.

Le tableau I présente, pour les différentes expérimentations réalisées, les paramètres de la fonction :

$$\bar{y} = H (1 - e^{-\alpha x})$$

Sont également calculés :

$$r = e^{-\alpha} \quad \text{et} \quad J = \frac{H}{1-r}$$

La valeur du coefficient de détermination R^2 indique un ajustement satisfaisant pour les deux couples lorsque les moustiques ont été sacrifiés suffisamment longtemps après le repas de sang pour que l'on puisse penser que toutes les microfilaires qui en étaient capables ont franchi l'épithélium stomacal. L'ajustement est par contre médiocre pour les dissections chez *Aedes* correspondant à des horaires inférieurs, indiquant que l'évolution de la traversée stomacale au cours du temps n'est probablement pas linéaire.

Cet ajustement permet aussi de visualiser l'importante augmentation du niveau parasitaire moyen maximal H qui se produit chez *A. polynesiensis*/*W. bancrofti* entre 18 et 24 h.

TABLEAU I

Résultats de l'ajustement à la fonction $\bar{y} = H (1 - e^{-\alpha x})$: estimation des paramètres H , α , $r = e^{-\alpha}$ et $J = \frac{H}{1-r}$

Moustique	Heure après repas	H effectif	H (s_H)	($s\%$)	J	r	R^2
<i>Culex p. fatigans</i>	18 h-21 h	649	67,791 (1,037)	0,0092690 (0,0015591)	0,625	0,9908	0,975
<i>Aedes polynesiensis</i>	18 h	329	6,7774 (0,4490)	0,12041 (0,01107)	0,769	0,8866	0,829
	24 h	198	14,765 (1,735)	0,035794 (0,00580)	0,519	0,9648	0,862
	42 h-48 h	237	20,317 (1,911)	0,028012 (0,003835)	0,561	0,9724	0,935

On a vérifié également qu'une grande précision des poids n'était pas nécessaire. On obtient des résultats peu différents quand leur droite de régression est estimée graphiquement. Par contre, l'absence de pondération entraîne de fortes différences dans l'estimation des paramètres.

Les résultats expérimentaux sont donc en accord avec le modèle proposé.

8. COHÉRENCE DU MODÈLE : LOI DES MOYENNES

Il convient de vérifier que le modèle théorique proposé ici pour les valeurs individuelles :

$$\bar{y}_x = H (1 - r^x)$$

n'entraîne pas une discordance trop flagrante avec le modèle empirique de Pichon (1974 a), qui paraît décrire correctement la relation entre le nombre moyen de larves infectantes et le nombre moyen de microfilaires ingérées par une population de moustiques piquant un filarien :

$$Y = \frac{JHX}{JX + H}$$

Pour calculer le nombre moyen attendu de larves passées chez une population de moustiques ayant ingéré une moyenne de X microfilaires, il faut multiplier la probabilité qu'a un moustique d'absorber 1, 2, ..., x microfilaires par le nombre correspondant attendu $\bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_x$ de larves passées, et faire la somme de ces produits. Il faut donc multiplier les termes consécutifs d'une distribution géométrique, (Pichon *et al.*, 1975 a, b) caractérisée par sa moyenne X , par les termes correspondants de l'équation de passage.

Les calculs, relativement simples, sont présentés en annexe. On trouve que l'expression théorique de Y est égale à la relation empirique qui avait été proposée. La répartition des moyennes suivant une hyperbole résulte donc de la combinaison de deux phénomènes : une distribution géométrique des microfilaires ingérées, et une probabilité individuelle de réussite exponentielle.

Ce résultat est doublement satisfaisant pour l'esprit, car les deux relations ont été trouvées de manière indépendante et différente : la première, de manière empirique, et la seconde par déduction logique à partir d'une hypothèse simple. Le fait qu'elles débouchent sur une identité mathématique confère donc à la première relation une dimension théorique, en même temps qu'une plus grande vraisemblance à l'hypothèse de départ.

9. DISCUSSION ET CONCLUSION

Une expérimentation méthodique, portant sur de grands effectifs, a été réalisée pour étudier d'une manière approfondie les aspects quantitatifs du phénomène de traversée stomacale non proportionnelle, mis en évidence par Brengues et Bain (1972). Le travail a porté sur deux espèces de moustiques, *Aedes polynesiensis* et *Culex pipiens fatigans*, qui montrent une réceptivité très différente vis-à-vis de *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*. Les faits suivants ont été établis :

- les microfilaires absorbées simultanément sur un même sujet par une population de moustiques sont réparties chez ceux-ci suivant une loi géométrique. L'ingestion des microfilaires s'effectue donc indépendamment du degré d'adaptation réciproque parasite-vecteur. (Pichon, Prod'hon et Rivière, 1975 a 1975 a, b) ;

- un phénomène de limitation stomacale est mis en évidence chez les deux couples étudiés ;

- pour un même nombre x de microfilaires ingérées, les nombres correspondants y de larves passées montrent une très grande dispersion : leur variance peut être décrite par une fonction puissance ax^b ($b > 1$).

Si l'on voulait obtenir avec une précision satisfaisante la courbe de régression de \bar{y} en x , chez un couple donné, il faudrait pouvoir obtenir des lots de moustiques ayant ingéré le même nombre x de microfilaires, et l'effectif de ces lots devrait être d'autant plus important que x est élevé, pour compenser l'augmentation de variance inhérente au phénomène. Ceci n'est malheureusement pas réalisable, à cause de la distribution géométrique des vecteurs prélevant des microfilaires sur un hôte : pour obtenir un effectif de n moustiques absorbant exactement x microfilaires lorsque la densité moyenne est de X , il faudrait en disséquer un total $N = n (X + 1)^{x+1} / X^x$; par exemple, si on voulait obtenir un lot de 100 moustiques absorbant exactement 100 microfilaires quand ils en prélèvent 100 en moyenne, il faudrait théoriquement disséquer 27 318 moustiques, ce qui représente environ 2 300 heures de dissection et 4 600 heures de lecture au microscope ! Une détermination plus précise de la courbe de régression ne paraît possible qu'en modifiant le dispositif expérimental afin de rendre plus homogène l'ingestion des microfilaires, par exemple en nourrissant les moustiques *in vitro* sur des suspensions de microfilaires (Kartman, 1953).

Il paraît donc prématuré de rechercher des formules mathématiques compliquées décrivant des particularités dont la signification n'est pas prouvée.

L'hypothèse la plus simple pour représenter le phénomène de traversée stomacale non proportionnelle consiste à supposer que la probabilité de réussite (limitation) ou de non-réussite (facilitation) de chaque microfilaire ingérée supplémentaire est affectée d'une manière constante par rapport à celle de la précédente. Le nombre moyen \bar{y} de microfilaires passées (limitation) ou non passées (facilitation) correspond à x microfilaires ingérées sera alors représenté par la fonction :

$$\bar{y} = H(1 - r^x)$$

où H est le nombre moyen maximal de larves passées (ou non passées) et où r est le coefficient constant qui modifie les probabilités de réussite (ou de non-réussite) consécutives.

La méthode des moindres carrés, avec pondération par la variance des y , indique un ajustement satisfaisant des données observées à ce modèle.

Sa validité paraît confirmée par le fait que son utilisation permet de retrouver la formule proposée empiriquement et indépendamment par Pichon (1974 a, b) pour représenter le nombre moyen Y de larves infectantes produites par une population de moustiques ayant prélevé sur un sujet un nombre moyen X de microfilaires :

$$Y = JHX/(JX + H)$$

où $J = H(1 - r)$ est la probabilité de réussite d'une microfilaire lorsqu'elle est ingérée seule.

Enfin, la généralité du modèle proposé, qui peut être produit par différents mécanismes, permet probablement de l'étendre aux processus de réduction parasitaire survenant après la traversée de la paroi stomacale.

Manuscrit reçu au Service des Publications de l'O.R.S.T.O.M.
le 25 février 1980.

BIBLIOGRAPHIE

- BAIN (O.), 1971. — Transmission des filarioses. Limitation des passages des microfilaires ingérées vers l'hémocèle des vecteurs ; interprétation. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 46 ; 613-631.
- BAIN (O.) et CHABAUD (A. G.), 1975. — Note préliminaire sur le mécanisme assurant la régulation de la traversée de la paroi stomacale du vecteur par les microfilaires (*Dipetalonema dessetae-Aedes aegypti*). *C.R. Acad. Sci.*, (Paris), 281, sér. D : 1199-1202.
- BRENGUES (J.), 1975. — La filariose de bancroft en Afrique de l'Ouest. *Mém. O.R.S.T.O.M.*, n° 79, Paris, 299 p.
- BRENGUES (J.) et BAIN (O.), 1972. — Passage des microfilaires de l'estomac vers l'hémocèle du vecteur, dans les couples *Wuchereria bancrofti-Anopheles gambiae* A. W. *bancrofti-Aedes aegypti* et *Setaria labiotopapillosa-A. aegypti*. *Cah. O.R.S.T.O.M., sér. Ent. Méd. et Parasitol.*, vol. X, n° 3 : 235-249.
- DUKE (B. O. L.) et LEWIS (D. J.), 1964. — Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. III Observations on the effect of the peritrophic membrane in limiting the development of *Onchocerca volvulus* microfilariae in *Simulium damnosum*. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 58 : 83-88.
- GAUSE (G. F.), 1934. — *The struggle for existence*. Williams and Wilkins, Baltimore.
- HOLLING (C. S.), 1966. — The functional response of invertebrate predators to prey density. *Mem. ent. Soc. Can.*, 48 : 86 p.
- KARTMAN (L.), 1953. — Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis*. *Exp. Parasitol.*, 2 : 27-78.
- LAURENCE (B. R.) et PESTER (F. R. N.), 1961. — The behaviour and development of *Brugia pateri* (Buckley, Nelson and Heisch, 1958) in a mosquito host, *Mansonia uniformis* (Theobald). *J. Helminth.*, 35, 3/4 : 285-300.
- LEWIS (D. J.), 1953. — *Simulium damnosum* and its relation to onchocerciasis in the Anglo-Egyptien Sudan. *Bull. Ent. Res.*, 43 ; 597-644.
- MOUGEY (Y.) et BAIN (C.) 1976. — Passage des microfilaires dans l'hémocèle du vecteur : modèles stochastiques appropriés à diverses hypothèses sur les mécanismes de la limitation. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 51, 1 : 95-110.
- PACHECO (G.), ATKINS (M. J.) et GURIAN (J.), 1972. — Quantification of infection of ticks with *Dipetalonema viteae*. *J. Parasit.*, 58, 2 : 275-278.
- PERRAULT (G.), THIEBLEMONT (P.) et PASQUIER (Ch.), 1967. — Résolutions des systèmes de compartiments en biologie par le calcul matriciel. *Pathol.-Biol.*, 15, 7/8 : 410-416.
- PICHON (G.), 1974 a. — Étude mathématique de la réduction parasitaire chez différents vecteurs naturels ou expérimentaux de filarioses. *C. R. Acad. Sci., Paris*, 278 : 3095-3097.
- PICHON (G.), 1974 b. — Relations numériques entre le nombre des microfilaires ingérées et le nombre des parasites chez différents vecteurs naturels ou expérimentaux de filarioses. *Cah. O.R.S.T.O.M., sér. Ent. méd. et Parasitol.*, vol. 12, n° 4 : 199-216.
- PICHON (G.), PERRAULT (G.) et LAIGRET (J.), 1974. — Rendement parasitaire chez les vecteurs de filarioses. I ; II. *Bull. Org. mond. Santé*, 51, 517-524.
- PICHON (G.), PROD'HON (J.) et RIVIÈRE (F.), 1975 a. — Recherche d'une loi de distribution des microfilaires ingérées par les moustiques. Premiers résultats. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 280, 717-719.
- PICHON (G.), PROD'HON (J.) et RIVIÈRE (F.), 1975 b. — Distribution des microfilaires ingérées par les moustiques. *Multigr. Org. mond. Santé, WHO/FIL/75.139*, 24 p.
- ROSEN (L.), 1955. — Observations on the epidemiology of human filariasis in French Oceania. *Amer. J. Hyg.*, 61, 219-248.
- WHARTON (R. H.), 1957 b. — Studies on filariasis in Malaya : the efficiency of *Mansonia longipalpis* as an experimental vector of *Wuchereria malayi*. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 51, 4, 422-439.
- ZIMAN (J. M.), 1965. — Mathematical models and physical toys. *Nature (Lond.)*, 206, 1187-1192.

ANNEXE

Calcul de la relation entre valeurs moyennes

On cherche à établir l'expression qui relie le nombre moyen Y de larves passées au nombre moyen X de microfilaires ingérées, en supposant que :

(a) la probabilité qu'un moustique absorbe 0, 1, 2... x microfilaires lorsqu'il en ingère X en moyenne suit une loi géométrique :

$$p(x) = (1-R) R^x \quad \text{où} \quad R = \frac{X}{X+1}$$

(b) le nombre attendu de larves passées \bar{y}_x quand un moustique ingère x microfilaires est :

$$\bar{y}_x = H (1-r^x) \quad H > 0 \quad 0 < r < 1$$

Le nombre moyen Y de larves passées est obtenu en faisant la somme des produits $p(x) \cdot \bar{y}_x$ pour toutes les valeurs possibles de x, c'est-à-dire de zéro à l'infini :

Les deux séries entre parenthèses sont des suites géométriques infinies dont la somme respective est

$$R/(1-R) \quad \text{et} \quad rR/(1-rR)$$

En mettant R en facteur, on a :

$$Y = (1-R) RH \left[\frac{1}{1-R} - \frac{r}{1-rR} \right] = \frac{RH(1-r)}{1-rR}$$

On a vu que $H = \frac{J}{1-r}$, d'où $r = \frac{1-J}{H}$, et que d'autre part $R = \frac{X}{X+1}$.

En remplaçant r et R par ces valeurs, on obtient finalement :

$$Y = \frac{JHX}{JX+H}$$

$$\begin{aligned} Y &= (1-R) \cdot 0 + (1-R) R \cdot H (1-r) + (1-R) R^2 \cdot H (1-r^2) \dots + (1-R) R^x \cdot H (1-r^x) \\ Y &= (1-R) H [R (1-r) + R^2 (1-r^2) \dots + R^x (1-r^x) + \dots] \\ Y &= (1-R) H [(R + R^2 \dots + R^x \dots) - (rR + r^2 R^2 \dots + r^x R^x \dots)] \end{aligned}$$